

(48)

# Komórki macierzyste siatkówki oka – istniejący stan badań, perspektywy terapeutyczne

## *Stem cells in adult retina – current state of research, future therapeutic prospects*

Anna Machalińska<sup>1,2</sup>, Ewa K. Zuba-Surma<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Z Katedry i Zakładu Histologii i Embriologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Barbara Wiszniewska

<sup>2</sup> Z Zakładu Patologii Ogólnej Katedry Fizjopatologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bogusław Machaliński

<sup>3</sup> Stem Cell Institute, James Graham Brown Cancer Center, University of Louisville  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Mariusz Ratajczak

### Summary:

The latest research reports revealed the presence of stem/progenitor cells located in different regions of matured eye. They are able to differentiate into retinal pigment epithelium cells as well as neural structure of retina. These cells were identified in neurosensory retina, pigment epithelium and within ciliary body and iris epithelium. Moreover, it has been proved that Müller glia possess the potential of differentiation into retinal cells. These findings indicate the presence of potential mechanisms enabling retinal cell repopulation and retinal tissue regeneration. In the present work, the recent reports documenting the presence of different stem cell populations in eye have been reviewed, particularly focusing on recently identified very small embryonic-like stem cells (VSEL-SCs). The potential clinical applications of the residing stem cells and limitations of such therapeutic strategies have been also discussed.

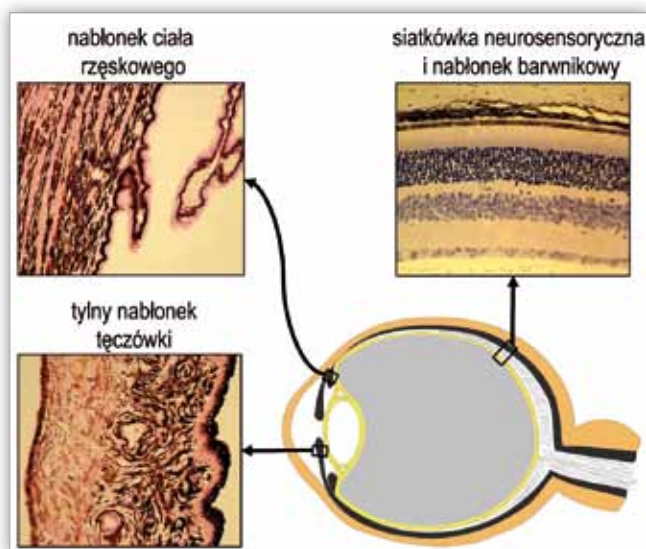
**Słowa kluczowe:** siatkówka, komórki macierzyste, VSEL-SC.

**Key words:** retina, stem cells, VSEL-SC.

Każdy w pełni wykształcony organizm, narząd oraz poszczególne tkanki powstają z komórek macierzystych (KM). Pula komórek macierzystych utrzymuje w równowadze liczbę komórek somatycznych w organizmie i tym samym jest odpowiedzialna za proces odnowy i regeneracji narządów i tkanek. KM stanowią heterogenną populację, którą charakteryzuje zdolność do samoodnowy i jednocześnie potencjał do różnicowania się w komórki określonych linii rozwojowych. Dają one początek bardziej zróżnicowanym komórkom progenitorowym wykazującym znacznie większą aktywność proliferacyjną i wyraźnie niższy potencjał do samoodnowy. W populacjach komórek macierzystych widoczna jest hierarchia. Komórki macierzyste embrionalne w pierwszym stadium rozwoju od momentu zapłodnienia komórki jajowej do osiągnięcia liczby ośmiu komórek zarodkowych nazywane są totipotencjalnymi, z uwagi na swój olbrzymi potencjał różnicowania. KM pluripotencjalne zdolne są do utworzenia wszystkich tkanek organizmu. Jeszcze bardziej zróżnicowane KM multipotencjalne, obecne na bardziej zaawansowanym etapie rozwoju płodowego człowieka, mogą różnicować się w tkanki i narządy w obrębie jednego z trzech listków zarodkowych: ekto-, endo- lub mezodermalnego. W organizmie człowieka po urodzeniu powszechnie obecne są KM somatyczne. Są to głównie tzw. komórki macierzyste tkankowo-ukierunkowane (mono-/ unipotencjalne). Jak nazwa wskazuje, są zdolne do odtwarzania komórek w obrębie danej tkanki, np. nabłonkowej, krwiotwórczej (1).

Niewątpliwym odkryciem ostatnich lat stało się wyizolowanie bardzo małych komórek macierzystych o cechach embrionalnych komórek pluripotencjalnych (ang. very small embryonic-like stem cells – VSEL-SC,) w szpiku kostnym, krwi pępowinowej oraz tkankach dorosłych osobników i ich opisanie (2). Odkrycia te podważają dogmat zakładający, iż nisko zróżnicowane komórki pluripotencjalne są obecne tylko w życiu płodowym. Obecność powyżej wymienionych komórek została także udokumentowana w siatkówce oka (3). Dotychczas siatkówka była uważana za tkankę ostatecznie zróżnicowaną, nieposiadającą zdolności do regeneracji. Doniesienia z ostatnich lat dowodzą jednak istnienia w jej obrębie komórek macierzystych, zdolnych do różnicowania się w komórki nabłonka barwnikowego, jak i struktury komórkowe części nerwowej. Komórki macierzyste zlokalizowano w siatkówce neurosensorycznej, nabłonku barwnikowym, a także w obszarze nabłonka ciała rzęskowego i tęczówki (ryc. 1).

Ponadto wykazano, że komórki glejowe Müllera, obecne w dojrzałej siatkówce, posiadają potencjał do różnicowania się w kierunku komórek nerwowych. Odkrycia te rzuciły nowe światło na możliwości odnowy komórek siatkówki i wskazują na istnienie potencjalnych mechanizmów umożliwiających jej regenerację. Wyodrębnienie i opisanie komórek macierzystych, zdeponowanych w różnych rejonach gałki ocznej, zrodziło ogromne nadzieje na możliwość wykorzystania ich w leczeniu schorzeń siatkówki. Kluczem do opracowania skutecznych metod terapeutycznych



Ryc. 1. Obszary gałki ocznej, w których wykazano obecność komórek macierzystych.

Fig. 1. The areas of the eyeball with the documented presence of stem cells.

tycznych jest jednak identyfikacja czynników i molekuł pozwalających na efektywne pobudzenie procesu proliferacji i różnicowania się tych komórek zarówno w warunkach *in vivo*, jak i *in vitro*.

### Komórki macierzyste w nabłonku ciała rzęskowego i tęczówki

W budowie anatomicznej ciała rzęskowego można wyróżnić dwie odmienne części – część sfaldowaną, tzw. *pars plicata*, utworzoną przez wyrostki rzęskowe, oraz położoną ku tyłowi część płaską, tzw. *pars plana*. Wewnętrzną powierzchnię ciała rzęskowego wyściela dwuwarstwowy nabłonek składający się z warstwy wewnętrznej zawierającej melaninę oraz bezbarwnikowej warstwy zewnętrznej, które stanowią przedłużenie odpowiednio nabłonka barwnikowego i części nerwowej siatkówki. Obie warstwy, podobnie jak pozostała część siatkówki, pochodzą z neuroektodermy.

Zainteresowanie obszarem nabłonka ciała rzęskowego, składające do poszukiwania w jego obszarze KM, zainicjowały badania przeprowadzone u niższych kręgowców. U ryb i płazów tylko najbardziej centralna, niewielka część siatkówki rozwija się i kształtuje w życiu embrionalnym. Pozostała, większa część siatkówki, powstaje podczas całego życia osobniczego. Różnicuje się ona z komórek macierzystych zlokalizowanych w najbardziej obwodowym obszarze, w tzw. obwodowej strefie rzęskowej (ciliary margin zone – CMZ). Podobną prawidłowość, aczkolwiek w mniejszym zakresie, wykryto u ptaków, w ich dorosłym życiu postnatalnym stwierdzono intensywną proliferację i różnicowanie się komórek nerwowych w obszarze obwodowej siatkówki. U ssaków, w przeciwieństwie do niższych kręgowców, proces retinogenezy zachodzi w życiu płodowym. Niemniej jednak szereg badań wskazuje, że po urodzeniu obszar obwodowej siatkówki zachowuje potencjał do neurogenezy i zawiera spoczynkową populację multipotentjalnych KM, zdolnych do różnicowania się w komórki nerwowe siatkówki, komórki glejowe, a także komórki nabłonka barwnikowego (4). Komórki te, izolowane z ludzkich gałek ocznych i hodowane w odpowiednich warunkach *in vitro*,

posiadają zdolność do samoodnawiania się, proliferacji i różnicowania się we wszystkie typy komórek siatkówki. Ponadto, poddane procedurze doszkliskowej transplantacji w warunkach *in vivo*, migrują i wbudowują się w siatkówkę gospodarza oraz różnicują się w komórki nerwowe, w tym fotoreceptory. Liczbę komórek macierzystych zlokalizowanych w nabłonku ciała rzęskowego u człowieka, w stosunku do komórek dojrzałych, określono średnio na 1: 500 (ok. 10 tys./ oko). Komórki te izolowano zarówno z oczu osób młodych, jak i starszych w 7. dekadzie życia w podobnych liczbach, co wskazuje, że stanowią one przetrwałą populację utrzymującą się w ciągu całego życia (5). W badaniach histologicznych i immunohistochemicznych, przeprowadzonych na gałkach ocznych ludzkich i małpich, odnotowano obecność różnego stopnia morfologicznego różnicowania i dojrzewania komórek siatkówki na jej obwodzie. Może to wskazywać na pewną aktywność rozwojową/ regeneracyjną komórek macierzystych w warunkach fizjologicznych (6). W związku z powyższym wysunięto hipotezę, iż komórki te mogą stanowić pulę rezerwową służącą odnowie traconych w ciągu życia komórek nerwowych, a także stanowić rezerwuuar komórek siatkówki w warunkach jej uszkodzenia czy choroby. Hipotezę tę potwierdzają badania przeprowadzone na modelu mysim, wykazujące wzrost liczby prekursorów swoistych dla fotoreceptorów w obszarze nabłonka ciała rzęskowego w warunkach toksycznego uszkodzenia siatkówki (7). Ponadto dowiedziono, że mechaniczne przecięcie nerwu wzrokowego, prowadzące wstecznie do utraty komórek zwojowych siatkówki, aktywuje komórki macierzyste nabłonka ciała rzęskowego, inicjując ich proliferację i różnicowanie (8). Próby doszkliskowego podania KM, izolowanych z nabłonka rzęskowego, wykazują, że uszkodzenie siatkówki stanowi podstawowy czynnik warunkujący ich migrację i inkorporację. W opisanym doświadczeniu nie obserwowano wbudowywania się podanych komórek w obszar prawidłowej, zdrowej siatkówki, co może wskazywać na fakt, że pobudzenie aktywności komórek macierzystych zależy od szeregu mediatorów i cytokin wydzielanych w miejscu uszkodzenia (9).

Szczególne zainteresowanie wzbudził fakt izolacji KM z nabłonka tęczówki (7). Nabłonek ten składa się z dwóch warstw komórek wysyconych melaniną i wyściela tylną powierzchnię tęczówki. W rozwoju embrionalnym powstaje on z najbardziej obwodowej części neuroektodermalnego kubka ocznego. Potencjał omawianych komórek do proliferacji i różnicowania się w komórki nerwowe siatkówki potwierdzają badania przeprowadzone na modelu zwierzęcym (10). Ponadto w badaniach porównawczych, przeprowadzonych na gałkach świńskich, analizujących rozmieszczenie KM w różnych rejonach oka wykazano, że liczba KM w obszarze nabłonka tęczówki jest stosunkowo duża. Komórki te dają początek neurosferom i wykazują ekspresję antygenów charakterystycznych dla komórek nerwowych i glejowych (11). Stosunkowo duża dostępność KM zlokalizowanych w nabłonku tęczówki, umożliwiającą łatwe ich pozyskanie za pomocą standardowych procedur chirurgicznych, powoduje, że również ta populacja komórkowa może stanowić potencjalne źródło dla potrzeb medycyny regeneracyjnej.

### Komórki macierzyste w obszarze siatkówki

Obecność komórek macierzystych i progenitorowych w obszarze części neurosensorycznej siatkówki zarówno u niższych

ssaków, jak i u ludzi potwierdzają badania dokumentujące ich potencjał do tworzenia neurosfer, proliferacji i różnicowania w kierunku komórek siatkówki w warunkach *in vitro*. Badania te wnoszą nowe spojrzenie na procesy odnowy komórek nerwowych w siatkówce i wskazują na istnienie potencjalnych mechanizmów umożliwiających jej regenerację. Interesujący wydaje się fakt, że liczba komórek progenitorowych, nestyno-dodatnich jest różna w poszczególnych rejonach siatkówki. W badaniach określających ich rozmieszczenie w ludzkich gałkach ocznych wykazano wyraźnie większą liczbę takich wczesnych komórek na obwodzie, wg porównania z ich liczbą na obszarze siatkówki centralnej (12). Istnieje zatem możliwość, że względnie niewielka liczba komórek macierzystych/progenitorowych może odpowiadać za zmniejszony potencjał regeneracyjny siatkówki centralnej. Potwierdza to przynajmniej częściowo fakt, że szereg chorób degeneracyjnych, w tym zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (age-related macular degeneration – AMD), manifestuje się w obszarze tylnego bieguna.

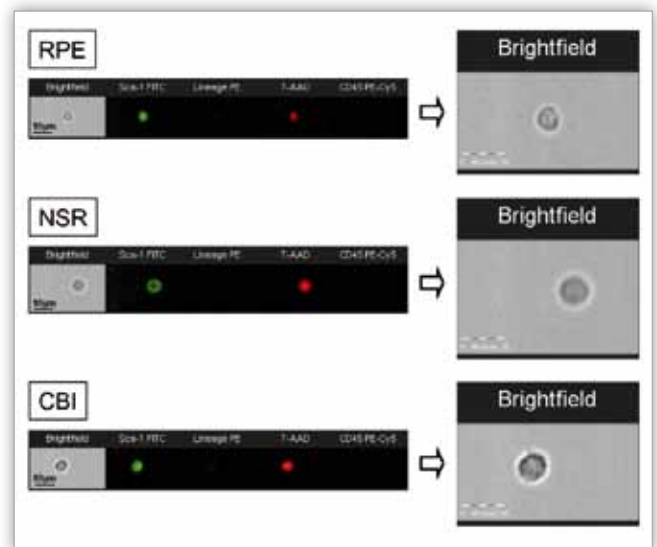
Wielu autorów postuluje, że komórki glejowe Müllera, obecne fizjologicznie w siatkówce neurosensorycznej, posiadają potencjał do różnicowania się w kierunku komórek nerwowych. Tradycyjnie przyjmuje się, iż komórki te pełnią funkcję podporową, uczestniczą w tworzeniu błon granicznych, a także biorą udział w metabolizmie komórek nerwowych, regulując wymianę neurotransmiterów i jonów w przestrzeni pozaneuronalnej. Ostatnie badania przeprowadzone na modelu mysim dowodzą, że w warunkach toksycznego uszkodzenia siatkówki komórki te mogą proliferować i różnicować się w neurony. Dowiedziono, że proces ten ulega znacznemu nasileniu po doszklitkowym podaniu kwasu retinolowego, a także w warunkach pobudzenia ekspresji pewnych genów za pomocą metod inżynierii genetycznej (13). Istnieją ponadto doniesienia dowodzące, że komórki glejowe Müllera w określonych warunkach hodowli różnicują się w komórki tkanki łącznej, co wskazuje, iż mogą uczestniczyć w tworzeniu blizny włóknistej obecnej w przebiegu szeregu schorzeń okulistycznych, w tym AMD (14).

Potencjał do różnicowania się w kierunku komórek nerwowych wykazano także w odniesieniu do komórek izolowanych z nabłonka barwnikowego. Ludzkie linie komórek nabłonka barwnikowego, poddane hodowli w odpowiednich warunkach, zarówno wykazują ekspresję antygenów swoistych dla neuronów, jak i zyskują charakterystyczną dla nich morfologię. Na szczególną uwagę zasługuje obserwacja, że znacznie mniejszy potencjał do różnicowania wykazano w przypadku komórek izolowanych z nabłonka barwnikowego osób w wieku starszym (~80 lat), wg porównania z tą samą populacją komórkową pozyskiwaną od osób młodych (~19 lat) (15). Potwierdza to wcześniejsze doniesienia opisujące wyczerpywanie się puli KM wraz z wiekiem i tym samym zdolności do regeneracji uszkodzonych tkanek (16).

Potwierdzona obecność prymitywnych komórek o cechach komórek macierzystych i progenitorowych w siatkówce daje pewne nadzieje na to, że mogą one stanowić cel terapeutyczny i punkt uchwytu dla leków i czynników podawanych doszklitkowo. Trwają badania zarówno nad identyfikacją mediatorów odpowiedzialnych za ich pobudzenie, jak i ustaleniem wewnętrznych czynników transkrypcyjnych włączonych w proces ich aktywacji.

### Komórki typu VSEL-SC w siatkówce oka

Przełomowym odkryciem ostatnich lat okazało się wyodrębnienie w szpiku kostnym oraz w różnych tkankach dorosłych myszy rzadkiej populacji bardzo małych komórek macierzystych o cechach embrionalnych komórek pluripotencjalnych (VSEL-SC), które są zdolne do różnicowania się w dojrzałe komórki pochodzące z trzech listków zarodkowych, tj. ekto-, mezo- i endodermy, i opisanie ich. Komórki te są pochodnymi komórek epiblastu, które deponowane podczas embriogenezy w rozwijających się narządach przeżywają do czasu, kiedy organizm osiąga dojrzałość. Wykazują one ekspresję embrionalnych/pluripotencjalnych czynników transkrypcyjnych regulujących procesy różnicowania komórkowego, takich jak SSEA-1 (ang. stage specific embryonic antigen-1), Oct-4, Nanog oraz Rex-1 (2). Obecność komórek o fenotypie VSEL-SC została również udokumentowana w siatkówce oczu dorosłych myszy (3). Komórki te zidentyfikowano w tkance poddanej procesowi trawienia enzymatycznego, a następnie analizie z zastosowaniem cytometrii przepływowej oraz cytometrii obrazowej, jak przedstawiono na rycinie 2.



**Ryc. 1.** Komórki VSEL-SC izolowane z oka myszy. Reprezentatywne wyniki wizualizacji komórek o fenotypie Sca-1<sup>+</sup>/Lin<sup>-</sup>/CD45<sup>-</sup> izolowanych z mysich gałek ocznych za pomocą cytometrii obrazowej ImageStream System (ISS) 100 (Amnis Corporation, Seattle, WA). Komórki wybarwiano, oceniając ekspresję antygenów powierzchniowych: Sca-1 (FITC, zielony), CD45 i Lin (PE, pomarańczowy). Dodatkowo komórki znakowano 7-AAD (czerwony) w celu zobrazowania jąder komórkowych. Skala przedstawia długość 10 μm. RPE – nabłonek barwnikowy, NSR – siatkówka neurosensoryczna, CBI – ciało rzęskowe i tęczówka.

**Fig. 1.** VSEL-SC isolated from murine eye. Representative images of Sca-1<sup>+</sup>/Lin<sup>-</sup>/CD45<sup>-</sup> cells detected in murine eyeballs by ImageStream System (ISS) 100 (Amnis Corporation, Seattle, WA). Cells were stained for Sca-1 (FITC, green), CD45 and Lin (PE, orange). Cells were stained with 7-AAD (red) to visualize nuclei. The scale bars indicate 10 μm. RPE – retinal pigment epithelium, NSR – neurosensory retina, CBI – ciliary body/iris.

Wykazują one ekspresję antygeny Sca-1, obecnego we frakcji nisko zróżnicowanych mysich komórek macierzystych/progenitorowych, bez towarzyszącej koekspresji antygeny CD45 i markerów liniowych, charakterystycznych dla morfologicznie zróżnicowanych i dojrzałych komórek hematopoetycznych. W po-

wyżej wymienionych badaniach wykazano, że komórki o fenotypie VSEL-SC stanowią około 0,4% wszystkich komórek nabłonka barwnikowego i 0,06% komórek części nerwowej siatkówki. Komórki te, zdeponowane w siatkówce oczu myszy, są stosunkowo małe (6-7  $\mu\text{m}$ ) i posiadają cechy morfologiczne odpowiadające komórkom prymitywnym (3). W innych badaniach stwierdzono ponadto, że w hodowlach komórkowych VSEL-SC dają początek neurosferom, z których powstają linie neuronalne, charakteryzujące się fenotypem:  $\beta$ -III tubulina<sup>+</sup>nestyna<sup>+</sup>Oct4<sup>+</sup>MBP<sup>+</sup> (ang. major basic protein) GFAP<sup>+</sup> (ang. glial fibrillary acidic protein) (16).

Obecność analogicznych komórek wykazano także w ludzkiej krwi pępowinowej, co wskazuje, że występują one również w tkankach człowieka (17). Kolejne badania wykazały, że VSEL-SC pojawiają się we krwi obwodowej dorosłych pacjentów w przebiegu udaru niedokrwiennego mózgu czy zawału serca w mechanizmie patofizjologicznej mobilizacji w pierwszych dniach po wystąpieniu uszkodzenia (18,19). Powyżej przedstawione dane sugerują, że w odpowiedzi na stres uszkodzeniowy komórki te zostają uwalniane ze szpiku kostnego i innych nisz tkankowych do krwi obwodowej, gdzie krążą jako potencjalne źródło komórek macierzystych wspomagających proces endogennej regeneracji. Można zatem domniemywać, że stanowią one pulę komórek uczestniczących w odnowie tkanek i narządów, w tym także siatkówki, aczkolwiek nasza wiedza na temat mechanizmów kontrolujących ich wzrost i różnicowanie wciąż jeszcze jest ograniczona.

Nie jest wykluczone, że przedstawione w tej pracy różne populacje KM zidentyfikowane przez różne zespoły badawcze stanowią faktycznie pulę tych samych komórek, rozmieszczonych w różnych rejonach siatkówki, zdeponowanych podczas embriogenezy i przetrwałych w życiu pozapłodowym.

### Podsumowanie

Wysiłki badaczy z wielu ośrodków koncentrują się aktualnie na poszukiwaniu możliwości praktycznego zastosowania komórek macierzystych, zdeponowanych w tkance siatkówki, w medycynie regeneracyjnej. Pierwszym potencjalnym ograniczeniem ich wykorzystania w celach terapeutycznych jest stosunkowo mała liczba u osób dorosłych. Istnieje również możliwość, że komórki macierzyste i progenitorowe ulegają pobudzeniu w warunkach patologicznych, lecz uczestniczą jedynie w regeneracji niewielkich uszkodzeń. Pojawia się tym samym uzasadniona obawa, że efektywna regeneracja bardziej rozległego uszkodzenia tkankowego przekracza zdolności regeneracyjne tych stosunkowo rzadkich komórek. Nie można ponadto wykluczyć możliwości, że komórki macierzyste rezydujące w siatkówce oka, są funkcjonalnie „zablokowane”, pozostają w stadium swoistego „uśpienia” i wymagają odpowiednich sygnałów aktywacyjnych, których na razie jeszcze nie znamy. Kolejnym ograniczeniem procesu regeneracji siatkówki z udziałem komórek macierzystych może być nierównomierne ich rozmieszczenie, przez co aktywny metabolicznie obszar tylnego bieguna, o mniejszej zawartości komórek macierzystych, łatwiej podlega zmianom destrukcyjnym.

Ukierunkowany wzrost komórek macierzystych w miejscu uszkodzenia i ich różnicowanie się zależą od szeregu sygnałów chemotaktycznych i czynników wzrostu obecnych w mikrośrodku siatkówki. Jest prawdopodobne, że w obecności mediatorów stanu zapalnego, wydzielanych przez leukocyty krwi

obwodowej i makrofagi tkankowe w warunkach uszkodzenia, może dochodzić do niekorzystnej zmiany profilu ich różnicowania się w kierunku komórek tkanki łącznej, z wytworzeniem blizny włóknistej. Stąd istotne wydają się nie tylko samo pobudzenie komórek macierzystych do wzrostu, ale także nadanie właściwego kierunku procesowi ich różnicowania się. Poznanie zatem zarówno fizjologii komórek macierzystych, jak i mechanizmów zawiadujących ich proliferacją oraz różnicowaniem się w warunkach patologicznych stanowi rzeczywisty klucz otwierający drogę do efektywnego wykorzystania tych komórek w medycynie regeneracyjnej.

Terapia za pomocą komórek macierzystych w leczeniu chorób siatkówki stanowi aktualnie wyzwanie dla współczesnej okulistyki. Sukcesy na polu terapii komórkowej z zastosowaniem rąbkowych komórek macierzystych, prowadzące do wdrożenia procedur terapeutycznych i skutecznego leczenia schorzeń rogówki, zachęcają do podjęcia podobnych prób w odniesieniu do schorzeń siatkówki. Niemniej jednak złożony schemat budowy siatkówki, obecność szeregu wzajemnych połączeń synaptycznych, a także jej funkcjonalna ciągłość z ośrodkowym układem nerwowym powodują, że regeneracja siatkówki za pomocą komórek macierzystych wymaga wciąż jeszcze pogłębionych badań.

### Piśmiennictwo:

1. Machalińska A, Karczewicz D, Machaliński B: *Komórki macierzyste – nowe perspektywy w leczeniu chorób siatkówki*. Klinika Oczna 2006, 108, 471-474.
2. Ratajczak MZ, Zuba-Surma EK, Machalinski B, Ratajczak J, Kucia M: *Very small embryonic-like (VSEL) stem cells: purification from adult organs, characterization, and biological significance*. Stem Cell Rev 2008, 4, 89-99.
3. Zuba-Surma EK, Kucia M, Wu W, Klich I, Lillard JW Jr, Ratajczak J, Ratajczak MZ: *Very small embryonic-like stem cells are present in adult murine organs: ImageStream-based morphological analysis and distribution studies*. Cytometry A 2008, 73A, 1116-1127.
4. Moshiri A, Close J, Reh TA: *Retinal stem cells and regeneration*. Int J Dev Biol 2004, 48, 1003-1014.
5. Coles BL, Angénioux B, Inoue T, Del Rio-Tsonis K, Spence JR, McInnes RR, Arsenijevic Y, van der Kooy D: *Facile isolation and the characterization of human retinal stem cells*. Proc Natl Acad Sci U S A 2004, 101, 15772-15777.
6. Martínez-Navarrete GC, Angulo A, Martín-Nieto J, Cuenca N: *Gradual morphogenesis of retinal neurons in the peripheral retinal margin of adult monkeys and humans*. J Comp Neurol 2008, 511, 557-580.
7. Nishiguchi KM, Kaneko H, Nakamura M, Kachi S, Terasaki H: *Identification of photoreceptor precursors in the pars plana during ocular development and after retinal injury*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008, 49, 422-428.
8. Nickerson PE, Emsley JG, Myers T, Clarke DB: *Proliferation and expression of progenitor and mature retinal phenotypes in the adult mammalian ciliary body after retinal ganglion cell injury*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007, 48, 5266-5275.
9. Chacko DM, Das AV, Zhao X, James J, Bhattacharya S, Ahmad I: *Transplantation of ocular stem cells: the role of injury in incorporation and differentiation of grafted cells in the retina*. Vision Res 2003, 43, 937-946.

10. Asami M, Sun G, Yamaguchi M, Kosaka M: *Multipotent cells from mammalian iris pigment epithelium*. Dev Biol 2007, 304, 433-446.
11. MacNeil A, Pearson RA, MacLaren RE, Smith AJ, Sowden JC, Ali RR: *Comparative analysis of progenitor cells isolated from the iris, pars plana, and ciliary body of the adult porcine eye*. Stem Cells 2007, 25, 2430-2438.
12. Mayer EJ, Carter DA, Ren Y, Hughes EH, Rice CM, Halfpenny CA, Scolding NJ, Dick AD: *Neural progenitor cells from post-mortem adult human retina*. Br J Ophthalmol 2005, 89, 102-106.
13. Ooto S, Akagi T, Kageyama R, Akita J, Mandai M, Honda Y, Takahashi M: *Potential for neural regeneration after neurotoxic injury in the adult mammalian retina*. Proc Natl Acad Sci USA 2004, 101, 13654-13659.
14. Florian C, Langmann T, Weber BH, Morsczeck C: *Murine Müller cells are progenitor cells for neuronal cells and fibrous tissue cells*. Biochem Biophys Res Commun 2008, 374, 187-191.
15. Amemiya K, Haruta M, Takahashi M, Kosaka M, Eguchi G: *Adult human retinal pigment epithelial cells capable of differentiating into neurons*. Biochem Biophys Res Commun 2004, 316, 1-5.
16. Zuba-Surma EK, Wu W, Ratajczak J, Kucia M, Ratajczak MZ: *Very small embryonic-like stem cells in adult tissues-Potential implications for aging*. Mech Ageing Dev 2009, 130, 58-66.
17. Kucia M, Halasa M, Wysoczynski M, Baskiewicz-Masiuk M, Moldenhawer S, Zuba-Surma E, Czajka R, Wojakowski W, Machalinski B, Ratajczak MZ: *Morphological and molecular characterization of novel population of CXCR4+ SSEA-4+ Oct-4+ very small embryonic-like cells purified from human cord blood: preliminary report*. Leukemia 2007, 21, 297-303.
18. Wojakowski W, Tendera M, Kucia M, Zuba-Surma E, Paczkowska E, Ciosek J, Halasa M, Król M, Kazmierski M, Buszman P, Ochała A, Ratajczak J, Machaliński B, Ratajczak MZ: *Mobilization of bone marrow-derived Oct-4+ SSEA-4+ very small embryonic-like stem cells in patients with acute myocardial infarction*. J Am Coll Kardiol 2009, 53, 1-9.
19. Paczkowska E, Kucia M, Koziarska D, Halasa M, Safranow K, Masiuk M, Karbicka A, Nowik M, Nowacki P, Ratajczak MZ, Machalinski B: *Clinical Evidence That Very Small Embryonic-Like Stem Cells Are Mobilized Into Peripheral Blood in Patients After Stroke*. Stroke 2009, w druku.

Praca wpłynęła do Redakcji 23.03.2009 r. (1114)  
Zakwalifikowano do druku 01.07.2009 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):  
dr n. med. Anna Machalińska  
Zakład Patologii Ogólnej, Katedra Fizjopatologii  
Pomorska Akademia Medyczna  
ul. Powstańców Wlkp. 72  
70-111 Szczecin  
e-mail: machalin@sci.pam.szczecin.pl

## PLAN WYDAWNICZY OFTAL 2009

### Kwartalnik medyczny OKULISTYKA (5 wydań)

- Nr 1 Jaskra Jaskra – zeszyt na okoliczność Świątowego Dnia Jaskry  
– opieka merytoryczna prof. Janusz Czajkowski.
- Nr 2 Schorzenia rogówki  
– opieka merytoryczna prof. Jerzy Szaflik.
- Nr 3(I) Diagnostyka chorób plamki  
– opieka merytoryczna prof. Józef Kałużny.
- Nr 3(II) Choroby plamki  
– opieka merytoryczna prof. Dariusz Kęćik.
- Nr 4 Postępy w chirurgii witreoretinalnej  
– opieka merytoryczna prof. Andrzej Stankiewicz.

### Kwartalnik medyczny KONTAKTOLOGIA I OPTYKA OKULISTYCZNA (4 wydania)

- Nr 1. Możliwości korekcji presbiopii za pomocą szkieł okularowych i soczewek kontaktowych.  
Schemat badania refrakcji podczas doboru soczewek korekcyjnych.
- Nr 2. Zaburzenia widzenia obuocznego. Podstawowe testy refrakcyjne.  
Komentarze do wybranych procedur badania refrakcji podczas doboru soczewek korekcyjnych – cz. 1.
- Nr 3. Silikono-hydrozele – stan aktualny i perspektywy zastosowania i rozwoju materiałów.  
Komentarze do wybranych procedur badania refrakcji podczas doboru soczewek korekcyjnych – cz. 2.
- Nr 4. Zaburzenia filmu łzowego u użytkowników soczewek kontaktowych.  
Problem oka biurowego i pracy przy komputerze w praktyce kontaktologicznej.